

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

N°

THÈSE

380

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

ARDILLY, Yves, Maurice, Gabriel,

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS,

Né le 14 Juin 1939, à Mamers (Sarthe).

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE D'ADDISON
PAR MÉTASTASES SURRÉNALIENNES
D'UN CANCER DU SEIN**

Président : Mr. F. COSTE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren,

Paris (6^e)

1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

ARDILLY, Yves, Maurice, Gabriel,

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS,

Né le 14 Juin 1939, à Mamers (Sarthe).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE D'ADDISON PAR MÉTASTASES SURRÉNALIENNES D'UN CANCER DU SEIN

Président : Mr. F. COSTE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren,

Paris (6^e)

1965



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.),
 CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.),
 FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de),
 GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL
 (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
 MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
 QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
 TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER

1er ASSESSEUR : Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - -	DOGNON (A.)
- - -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)

MM.

Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
Embryologia.....	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	JOANNON (P.)
Histologie.....	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique.....	N...
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	LAROCHE (Cl.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	DEPARIS (M.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
- - - - -	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.....	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique.....	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique.....	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale.....	(DESGREZ (P.)
Biologie médicale.....	(POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie.....	BOURLIERE (F.)
Physiologie.....	LEVY (Mlle J.)
- - - - -	DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	(KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	(GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale.....	FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIE (P.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
chirurgicales (Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades).....	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)

mm.

	(Broussais.....	MILLIEZ (P.)
	(Broussais.....	LENEGRE (J.)
	(Cochin.....	BROUET (G.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
	(Lariboisière.....	SEZE (S. de)
	(Pitié.....	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine.....	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climato-	logie (Bichat).....	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédi-	atrie sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique	(Broussais).....	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré	et des maladies de la nutrition	
	(Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)	
Cliniques	(Baudelocque.....	LACOMME (M.)
obstétricales (Foch (Suresnes).....	MERGER (R.)	
Clinique obstétricale et gynécologique	(Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	RENARD (G.)	
-	- (Cochin).....	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	(Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puéri-	culture (Saint-Vincent-de-Paul).....	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie	(Laënnec).....	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie	infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale	et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	(Vaugirard).....	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale	(Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique.....	GAULTIER (M.)	
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)	

MM.

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.....	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale.....	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales.....	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopéd.....	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.

Hydrologie et climatologie.....	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses.....	BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(LAMBLING (A.)
	(LHERMITTE (F.)
Médecine	(PEQUIGNOT (H.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C.)
	(COUINAUD (C.)
Anatomie.....	(GILLOT (C.)
	(HUREAU (J.)
	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
	(Pr. s. ch.
	(ABELANET (R.)
	(CHOMETTE (G.)
Anatomie pathologique.....	(GOUYGOU (Ch.), Pr.s.ch.
	(NEZELOFF (Ch.)
	(ORCEL (L.)
	(PAILLAS (J.)

MM.

Anesthésiologie	(N. du BOUCHET (Mme)
	(KERN (E.)
	(VOUREH (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.), Pr.s.ch.
	(CHRISTOL (D.)
	(DAGUET (G.)
	(LE MINOR (L.)
	(TOURNIER (P.)
	(BAULIEU (Et.), M.conf.
Biochimie médicale	(BOURILLON (R.)
	(CARTIER (P.), Pr.s.ch.
	(CORNILLOT (P.)
	(DREYFUS (J.-Cl.)
	(GONNARD (P.)
	(JEROME (H.)
	(KRUH (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	(LEGRAND (J.-Cl.)
	(NORMANN (J.)
Biologie médicale	PLAS (F.)
	(BENHAMOU (J.-P.)
	(BOIVIN (P.)
	(HARTMANN (L.)
	(Pr.s.ch.
Carcinologie	(BOIRON (M.)
	(DENOIX (P.)
	(MATHE (G.)
Cardiologie	(SELIGMANN (M.)
	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.)
	(DUPERRAT (B.)
	(HEWITT (J.)
Electro-Radiologie	(TOURAINE (R.)
	(HEITZ (F.),
	(M. Conf.
Embryologie	(LEDOUX-LEBARD (G.)
	ROUX (Ch.)
Hématologie	(BESSIS (M.)
	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(DAUSSET (J.)
	(DUHAMEL (G.)

MM.

	(COUJARD (R.), Pr.s.ch.
	(DA LAGE
Histologie.....	(MAROIS (M.)
	(RACADOT (J.)
	(SCHRAMM (B.)
	(BESANCON (F.)
Hydrologie.....	(CORNET (A.)
	(BLANCHER (G.)
	(CORRE-HURST (Mme L.)
Hygiène.....	(ROUSSEL (A.)
	(SAPIN-JALoustRE (H.)
	(DUPONT (V.)
Maladies infectieuses.....	(LISSAC (J.)
	(RAPIN (M.)
	(ANTOINE (B.)
	(CROSNIER (J.)
Maladies métaboliques.....	(RICHET (G.)
	(SEBAOUN (J.)
	(BOURGUIGNON (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine légale.....	(GUENIOT (M.)
	(HADENGUE (A.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro -chirurgie.....	PERTUISET (B.)
	(CAMBIER (J.)
	(CATHALA (H.)
	(ESCOUROLLE (R.)
	(GAUTIER (J.-Cl.)
Neuro-Psychiatrie.....	(LAPRESLE (J.)
	(LEREBoulLET (J.)
	(PICHOT (P.)
	(TARDIEU (G.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
	(LEVY (J.)
	(LEWIN (D.)
Obstétrique.....	(MUSSET (R.)
	(ROBEY (M.)
	(SENEZE (J.)
	(SUREAU (C.)
	(TCHOBRoutSKY (Mme C.)
	(THOYER-ROZAT (J.)

mm.

	(AUVERT (Mme B.)
	(BREGEAT (P.)
Ophthalmologie.....	(DUBOIS (A.)
	(FONTAINE (Mme M.)
	(SARAUX (H.)
	(DUPARC (J.)
	(MAURER (P.)
Orthopédie.....	(MEARY (R.)
	(POSTEL (M.)
	(RAMADIER (J.)
	(DEBAIN (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie.....	(PIALOUX (P.)
	(SERGENT (H.)
	(GOLVAN (Y.)
Parasitologie.....	(HO THI SANG (Mlle)
	(LAPIERRE (J.)
	(BARCAT (J.)
	(BINET (J.-P.)
	(BLONDEAU (Ph.)
	(CERBONNET (G.)
	(CHATELIN (C.-L.)
	(DAUTRY (P.)
	(DEMIRLEAU
	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
Pathologie chirurgicale.....	(GALEY (J.-J.)
	(GARBAY (M.)
	(GARNIER (H.)
	(GAUDART d'ALLAINES
	(Cl. de)
	(GERMAIN (A.)
	(LATASTE (J.)
	(LOYGUE (J.)
	(MAILLARD (J.-N.)
	(MERCADIER (M.)
	(NATALI (J.)
	(PELLERIN (D.)
	(PERROTIN (J.)
	(PREMONT (M.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
	(VAYSSE (J.)

mm.

Pathologie exotique..... SCHNEIDER (J.)

(BERTHAUX (P.)

(COTTENOT (Fr.)

(LOEPER (J.), Pr.s.ch.

Pathologie expérimentale..... (MAURICE (J.)

(MIKOL (Cl.)

(PAUPE (J.-R.)

(ACAR (J.)

(AUQUIER (L.)

(AUSSANNAIRE (M.)

(BEAUMONT (J.-L.)

(BERNIER (J.-J.)

(BOUVIER (J.)

(BOUVRAIN (Y.)

(BRISSAUD (H.)

(BROCARD (H.)

(BUGE (A.)

(CANIVET (J.)

(CARLOTTI (J.)

(CATINAT (J.)

(CHRETIEN (J.)

(CLOAREC (M.)

Pathologie médicale..... (COBLENTZ (B.)

(CONTAMIN (F.)

(COURY (C.)

(DEBRAY (J.)

(ETIENNE (J.-P.)

(FREZAL (J.)

(FRITEL (D.)

(FUNCK-BRENTANO (J.-L.)

(GRIVAUX (M.)

(HAZARD (J.)

(HENNEQUET (A.)

(HIMBERT (J.)

(HOUSSET (E.)

(LAGRUE (G.)

(LESOBRE (R.)

(LEVEQUE (B.)

(MACREZ (C.)

(MOREAU (L.)

(NENNA (A.)

(NICK (J.)

(POULET (J.)

mm.

Pathologie médicale	(ROYER (P.) (TCHERDAKOFF (Ph.) (THIBAUT (Ph.) (TOURNEUR (R.) (VILLIAUMEY (J.) (WOLFROMM (R.) (ALAGILLE (D.) (ALISON (J.) (CANLORBE (P.) (GORIN (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCQ (G.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(LESTRADET (H.) (MALLET (R.) (MANDE (R.) (MINKOWSKY (A.) (MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (REY (J.) (RIBIERRE (M.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.) (BOISSIER (J.)
Pharmacologie	(LECHAT (P.) (BARRES (G.) (DURAND (J.) (GIRARD (Fr.), M. Conf.
Physiologie	(HUGELIN (A.) (LAURENT (D.) (SCHERRER (J.), Pr. s. ch. (VASSEUR (B.) (CHANTEUR (J.) (COURSAGET (J.) (GREMY (F.), M. Conf.
Physique médicale	(MILHAUD (G.) (PAGES (J.-Cl.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J.-C.), Pr. s. ch. (TUBIANA (M.), M. Conf. (DECROIX (G.) (ISRAEL (L.)
Pneumo-phtisiologie.....	(MEYER (A.) (RENAULT (P.) (SORS (Ch.)

mm.

	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)
	(DUBOST (J.)
Radiologie médicale	(LEFEBVRE (J.)
	(MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
	(CAUHEPE (J.)
	(CERNEA (P.)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.), M.C.Agr.
	(CREPY (Cl.)
	(FLEURY (R.)
	(GRELLET (M.)
	(CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	(FOUET (P.)
	(LABET (R.)
	(MARCHE (J.)
	(AUVERT (J.)
Urologie	(MOULONGUET (A.)
	(QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

mm.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
	(RAMBERT (P.)
Clinique médicale	(THIEFFRY (S.)
	(GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	(MAYER (M.)
	(MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs..... Mlles DUMAITRE (P.),
LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires..... Mmes CONTET (J.)
FORGET (F.)
Mlle LAURENT (H.)
Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A MON ONCLE

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

ET A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. COSTE

Professeur de Clinique de Rhumatologie
médicale et sociale

Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur
de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ Pierre MASSIAS

Qui a bien voulu nous
donner ce sujet et diri-
ger notre travail,

L'expression de notre
très profonde reconnais-
sance.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT

- Monsieur le Professeur Agrégé LESOBRE, Mai 1960
- Monsieur le Professeur MOULONGUET, Novembre 1960
- Monsieur le Professeur Agrégé GARBAY, Novembre 1960
- Monsieur le Professeur BASTIN, Mai 1961
- Monsieur le Professeur LEMAIRE, Mai 1962
- Monsieur le Professeur BRICAIRE, Novembre 1962
- Monsieur le Docteur EVEN, Mai 1963
- Monsieur le Professeur COSTE, Novembre 1963
- Monsieur le Professeur Agrégé FOUQUET, Mai 1964
- Monsieur le Professeur DELBARRE, Novembre 1964

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE D'ADDISON

PAR MÉTASTASES SURRÉNALIENNES

D'UN CANCER DU SEIN

**

INTRODUCTION

= Les métastases surrénaliennes, au cours des différents cancers, et en particulier du cancer du sein, sont relativement fréquentes.

= Selon tous les auteurs, les pourcentages de cancers s'accompagnant de métastases surrénaliennes atteignent des chiffres situés entre 30 et 50 pour 100, qu'il s'agisse de métastases reconnues lors d'autopsies ou qu'il s'agisse de résultats anatomiques obtenus à la suite d'une surrénalectomie pratiquée dans un but thérapeutique, donc à une phase pourtant moins avancée de la maladie.

= Contrastant avec cette grande fréquence, la maladie d'Addison par métastases surrénaliennes est exceptionnelle. Nous n'en avons retrouvé aucun cas dans la littérature française.

= C'est pourquoi il nous a paru intéressant de rapporter celui d'une malade atteinte d'un cancer du sein gauche et suivie à la Clinique rhumatologique de l'Hôpital Cochin.

= Chez cette malade, après 4 ans $\frac{1}{2}$ d'évolution locale, sont apparues des métastases osseuses multiples, une carcinose miliaire pulmonaire et surtout une maladie d'Addison typique et complète avec signes biologiques caractéristiques, marquant la phase de généralisation cancéreuse.

= Il nous a semblé logique d'établir un lien entre la maladie d'Addison et le cancer du sein au

même titre qu'entre ce cancer et les manifestations osseuses lytiques que nous avons qualifiées de métastases osseuses.

= Rien que nous n'ayons pas de preuve anatomique, nous pensons qu'il s'agit d'une maladie d'Addison par métastases surrénaliennes et, à l'appui de notre hypothèse, nous rapportons plusieurs cas semblables publiés dans la littérature étrangère, qui comportent pour certains une preuve histologique, et avec lesquels il existe une analogie certaine.

OBSERVATION

Mme B..., 43 ans, institutrice, atteinte d'un cancer du sein gauche, est vue pour la première fois au début du mois de Mars 1964.

- Admise depuis quelques jours dans une clinique chirurgicale pour :

- . douleurs abdominales,
- . vomissements,
- . asthénie intense,
- . collapsus vasculaire.

- Elle a été traitée par une réanimation standard de sérum physiologique qui a fait rapidement disparaître ces troubles.

- Mais à l'arrêt des perfusions, le tableau précité récidive :

Il existe une mélanodermie intense, généralisée, cutanéomuqueuse, qui fait porter le diagnostic de maladie d'Addison. La malade est alors hospitalisée dans le service.

ANTECÉDENTS PERSONNELS

- Primo-infection tuberculeuse à l'âge de 13 ans, réduite à un simple virage de cuti.

- Jamais de tuberculose viscérale, pulmonaire en particulier.

- Hernie discale L4-L5 avec sciatique gauche, opérée par le Professeur Guillaume en 1958.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- Un frère ayant contracté une tuberculose pulmonaire en camp de concentration en 1944.
- Mari bien portant.
- La malade n'a jamais eu d'enfants. Le cycle menstruel est normal.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Elle fait intervenir deux périodes :

. De Mai 1959 à Décembre 1963 : évolution locale d'un cancer du sein gauche.

. A partir de Décembre 1963 : cancer métastatique avec métastases osseuses et maladie d'Addison.

1^{ère} Période

. Mai 1959 : découverte fortuite d'une rétraction du mamelon gauche.

. Juin 1959 : la malade s'inquiète de cette manifestation locale et va consulter. Le diagnostic de cancer du sein est alors porté avec certitude et ce cancer s'accompagne d'importantes adénopathies axillaires et sus-claviculaires gauches.

Après refus de Halstedt, le traitement entrepris est alors le suivant :

- Radiothérapie locale pendant tout le mois de Juillet 1959.

- Ovariectomie bilatérale en Août 1959.

- Pseudo-thérapeutique antinéoplasique par des injections de peroxydase.

Il entraîne une stabilisation de la tumeur et fait fondre complètement les adénopathies.

Par la suite, tout se résume à des cures intermittentes d'Endoxan:

. Avril, Mai 1960 (épisode d'agranulocytose avec 300 globules blancs),

. Pendant tout le mois de Juin 1963,

. Septembre 1963,

. Février 1964.

Au total, la malade recevra 8,4 g d'Endoxan.

II^{me} Période : à partir de Décembre 1963.

Deux ordres de manifestations :

1)- Métastases osseuses.

. Fin Décembre 1963, la malade se plaint de douleurs rachidiennes et crurales gauches. La température est alors à 38°. Deux clichés radiologiques du rachis font découvrir une métastase osseuse sous forme d'une vertèbre ivoire au niveau de D7.

. Février 1964 : La malade parle de "sciaticque gauche", et les médecins qui la suivent pensent à une sciatalgie identique à celle que la malade présentait en 1958 et qui avait motivé une intervention chirurgicale.

En réalité, il s'agit d'une douleur osseuse crurale,

- sans signe lombaire,
- sans signe de Lasègue,
- sans signes neurologiques,

et la radio montre une localisation lytique fémorale gauche.

Nous imposerons à cette malade, dès son

arrivée dans le service, une immobilité absolue, puis rapidement une intervention chirurgicale (enclouage centro-médullaire) à titre préventif.

2)- Manifestations surrénaliennes.

. Nous pouvons raisonnablement faire remonter les manifestations cliniques à Décembre 1963, date à laquelle la malade constatait un aspect sale de son visage et de ses mains (surtout au niveau des plis de flexion) qu'elle "n'arrivait jamais à rendre propres".

. Cette mélanodermie va s'accroître progressivement pour devenir particulièrement intense fin Février 1964 et s'accompagner alors de :

- troubles digestifs, dominés par une anorexie, mais aussi des vomissements et de violentes douleurs abdominales ;

- asthénie intense ;

- hypotension ;

- amaigrissement et fièvre à 38°.

Il s'agissait là de la première poussée d'insuffisance surrénale aiguë qui justifiait l'admission d'urgence en clinique chirurgicale.

La deuxième, quelques jours plus tard, à l'arrêt de la réanimation hydrosodée, permettait de porter le diagnostic de maladie d'Addison et d'hospitaliser la malade.

EVOLUTION DANS LE SERVICE

1)- A son entrée le 12 Mars 1964 et pendant la première semaine d'hospitalisation, période pendant laquelle on dressait un bilan clinique, biologique et radiologique complet avant tout traitement cortico-surrénalien substitutif, on remarquait :

- une insuffisance surrénale typique,
- une tumeur cancéreuse ulcérée et suintante dans la région mammaire gauche,
- des métastases osseuses.

a)- Les manifestations Addisoniennes d'insuffisance surrénale étaient au complet.

= Cliniquement, il existait :

- une mélanodermie, et nous n'insisterons que sur :

. son intensité, permettant d'évoquer le diagnostic dès le premier coup d'oeil ;

. l'aspect caractéristique des mains ;

. l'atteinte des muqueuses, surtout avec taches ardoisées nombreuses au niveau des muqueuses buccale, gingivale et sur la langue.

- une hypotension, que nous avons surveillée et traitée momentanément par des gouttes de néosynéphrine, pour ne pas fausser les dosages biologiques. La tension artérielle se maintenait alors à 9/6.

- des troubles digestifs : douleurs abdominales et vomissements ; nous avons utilisé les dérivés belladonnés.

- enfin, on notait :

. une asthénie profonde,
. une fièvre à 38°,
. un amaigrissement non chiffré, mais certain.

= Biologiquement :

- l'ionogramme montrait : (Cf. Tableau)

. une hypochloronatrémie,
. une kaliémie peu modifiée, presque normale ou légèrement augmentée.

- le dosage des stéroïdes urinaires était particulièrement éloquent (Cf. Tableau) :

- chute des 17 OH,
- chute des 17 céto,
- non relèvement des taux des stéroïdes urinaires lors du test de Thorn.

	13-3-1964	17-3-1964	21-3-1964
Chlore meq/l	92	90	95
Sodium meq/l	127	120	128
Potassium meq/l	4,77	5,27	4,62

IONOGRAMMES

	AVANT ACTH (14-3-1964)	APRÈS 25 mg d'ACTH (19-3-1964)
17 céto	1 mg	1,3 mg
DHA	0,5 mg	/
17 OH	0,96 mg	0,5 mg
Eosinophiles	300	288

STÉROÏDES URINAIRES

des 24 heures

Urée : 0,40 g

Glycémie : 1,10 g

Calcémie : 95 mg/lit.

Phosphorémie : 40 mg/lit.

Calciurie : 83 mg/24 h.

Phosphaturie : 585 mg/24 h.

Phosphatases alcalines : 2,92

Phosphatases acides : 1,06

Recherche de B.K. par tubage gastrique : (-)

Examen ophtalmologique : normal.

Radios du crâne et de la selle
turcique : normales.

NG FS : 3.900.000 G.R.

5.200 G.B. (Poly neutro : 57 %

(Poly éosino : 4 %

19-3-1964

(Lympho : 29 %

(Monocytes : 10 %

(avant traitement
substitutif)

V.S. : 62 - 98 - 124

3.700.000 G.R.

9.200 G.B. (Poly neutro : 65 %

(Poly éosino : 1 %

18-4-1964

(Lympho : 24 %

(Monocytes : 9 %

(sous traitement
substitutif)

V.S. : 18 - 42 - 107

b)- Le cancer du sein gauche réalisait une tumeur mammaire ulcérée et suintante, avec quelques nodules cutanés périphériques. La palpation des aires ganglionnaires les montrait libres.

c)- Les métastases osseuses :

= Cliniquement :

. Douleur crurale gauche,

. Pas de douleur spontanée au niveau du rachis, mais douleur réveillée à la pression de D7.

= La radio confirme les deux foyers osseux métastatiques.

= Le reste du squelette est normal, crâne en particulier.

= Le cliché pulmonaire est strictement normal.

d)- Enfin, signalons, car banale, une infection urinaire traitée par le rufol.

2)- Le traitement cortico-surrénalien substitutif fut mis en route le 20 Mars 1964 et la malade reçut ainsi quotidiennement :

30 mg d'Hydrocortisone,
1 comprimé de Fluorohydrocortisone.

. L'effet en fut spectaculaire : disparition de tous les troubles fonctionnels, état général satisfaisant, en même temps que la tension artérielle remonte à 11/8, que la fièvre s'éteint et que la vitesse de sédimentation chute en quelques jours de 62 à la première heure à 35.

. Le traitement sera poursuivi pendant toute l'hospitalisation, puis par la suite de façon ambulatoire, et lorsque la malade quitte le service en Juillet 1964, elle se sent très améliorée et même sa

mélanodermie a régressé de façon très notable.

3)- La période d'été a été très satisfaisante.
La malade a pris 7 kg.

4)- Mais à la fin du mois d'Octobre 1964, elle doit de nouveau être hospitalisée, car sont apparues de vives douleurs :

- du rachis dorsal,
- du membre inférieur droit.

Pendant cette seconde hospitalisation (Novembre, Décembre 1964) :

= Cliniquement :

a)- des douleurs lombaires, l'apparition de troubles digestifs, une asthénie vive, une température à 39° malgré une tension artérielle satisfaisante (12/8) font redouter l'imminence d'une poussée d'insuffisance surrénale aiguë. Une majoration des doses d'hydrocortisone fait rapidement disparaître tous ces troubles.

b)- Si le sein cancéreux n'offre que peu de modifications, par contre le sein opposé, jusque là indemne, est gonflé, douloureux et s'accompagne d'adénopathies satellites.

c)- Quant aux douleurs dont souffre la malade, elles évoquent facilement de nouvelles localisations métastatiques; la radio permet d'en préciser l'existence et d'en apprécier l'importance.

= Radiologiquement, il faut ajouter aux localisations cancéreuses déjà reconnues lors de la première hospitalisation (Rachis dorsal au niveau de D7 qui s'accompagne maintenant de douleurs en ceinture dans le territoire correspondant, et fémur gauche),

. une localisation au niveau de la méta-

physe, du col et de la tête fémorale droite ;

. une flambée métastatique au niveau du bassin ;

. enfin, une carcinose miliaire pulmonaire diffuse, la radio du thorax montrant, d'autre part, un aspect flou et déminéralisé des côtes.

= Devant cette évolution défavorable, le traitement doit être intensifié. L'Hydrocortisone est augmentée à 40 mg par jour et on y adjoint du Cortancyl, ainsi qu'une chimiothérapie antinéoplasique par l'Endoxan.

5)- Ainsi, au début de l'année 1965, la malade peut de nouveau quitter l'hôpital.

- Sa température est normale.
- Son insuffisance surrénale bien compensée.
- Ses champs pulmonaires sont redevenus radiologiquement normaux.
- Enfin, elle ne souffre plus ou que très peu.

6)- Cette dernière amélioration n'évite cependant pas l'issue fatale à court terme, puisque, au début du mois de Mars 1965, on apprend la mort de la malade.

o o

EN RÉSUMÉ :

Madame B..., 43 ans, institutrice, est atteinte d'un cancer du sein gauche découvert en Mars 1959. L'histoire de sa maladie se déroule en deux périodes :

- 1)- La première se termine en Décembre 1963 ;

elle est peu troublée : la thérapeutique antinéoplasique (radiothérapie locale, ovariectomie bilatérale et Endoxan) entraîne une stabilisation de la tumeur et fait fondre les adénopathies ; il n'existe ni douleur, ni altération de l'état général, ni syndrome endocrinien.

L'évolution, pendant cette période, reste locale ou locorégionale.

2)- La seconde période lui fait suite, donc débute en Décembre 1963. Deux ordres de faits la caractérisent :

- des métastases osseuses multiples,
- un syndrome addisonien clinique et biologique.

C'est la période de généralisation cancéreuse : le foyer néoplasique initialement mammaire gauche a essaimé à distance.

o o

DISCUSSION

Au terme de cette observation, il nous est possible d'ouvrir une discussion.

= UN CERTAIN NOMBRE DE POINTS SONT CERTAINS.

1)- L'existence d'un cancer du sein reconnu en Mai 1959.

2)- La présence de métastases osseuses.

3)- L'existence d'une insuffisance surrénalienne isolée : tous les critères cliniques et biologiques de maladie d'Addison sont réunis et il n'existe aucun signe pouvant faire suspecter une atteinte hypophysaire, en particulier pas de signes d'insuf-

fisance thyroïdienne, pas de signes tubériens. L'examen ophtalmologique est normal, ainsi que les radios du crâne montrant la sellé turcique.

La maladie est donc localisée anatomiquement au niveau des capsules surrénales et, fait d'une particulière importance, il n'existe, chez notre malade, aucun antécédent tuberculeux, aucun signe clinique, biologique ou radiologique de tuberculose patente.

= LE PROBLÈME QUI RESTE DONC POSÉ est celui des liens unissant l'insuffisance surrénale avec le cancer du sein par l'intermédiaire d'éventuelles métastases ayant complètement détruit les deux glandes surrénales.

1)- Nous n'avons pas pu en établir les preuves lésionnelles :

- Les moyens d'investigation, rétropneumopéritoine et artériographie ayant été jugés dangereux et d'intérêt purement théorique.

- Une surrénalectomie n'étant pas non plus souhaitable (risque opératoire non négligeable et intérêt thérapeutique inexistant, puisque les surrénales n'étaient plus fonctionnelles).

2)- Il nous est donc impossible de confirmer anatomiquement notre hypothèse de maladie d'Addison par métastases surrénaliennes d'un cancer du sein ; mais tous les arguments autres qu'anatomiques sont réunis pour l'affirmer, et cette explication nous paraît la plus valable, à la lumière de faits semblables retrouvés dans la littérature.

HISTORIQUE

L'observation que nous avons exposée nous conduit tout naturellement à étudier trois points particuliers :

1/- La fréquence des métastases surrénaliennes au cours des différents cancers, et plus particulièrement du cancer du sein.

2/- Le mécanisme de l'atteinte surrénale.

3/- Enfin et surtout, la fréquence et les observations publiées de maladie d'Addison par métastases cancéreuses.

o
o o

I.- FRÉQUENCE DES MÉTASTASES SURRÉNALIENNES.

- Selon tous les auteurs, les métastases surrénaliennes au cours des différents cancers sont relativement fréquentes ; mais, exceptionnellement, elles donnent lieu à des manifestations cliniques d'hypofonctionnement : le plus souvent, ce sont des découvertes d'autopsies.

- GLIMSETT, en 1938, trouve 13 % de métastases surrénaliennes sur 821 malades atteints de cancer.

- BURKE, en 1934, note 49 métastases surréna-

liennes sur 371 cancéreux.

- SAPHIR et PARKER, en 1941, retrouvent, sur 43 cancers du sein, un envahissement métastatique des surrénales dans 19 cas.

. Dans 7 cas, les deux surrénales étaient atteintes macroscopiquement.

. Dans 12 cas, la métastase était reconnue à l'examen microscopique.

Selon ces auteurs, le cancer du sein occupe la troisième place, derrière les cancers du poumon (28 cas) et du foie (24 cas), quant à la fréquence des métastases surrénales.

- WILLIS, en 1948, sur 45 cancers du sein, retrouve 9 cas de métastases au niveau des surrénales, soit une proportion de 20 %.

- Plus récemment, de 1954 à 1961, de nombreux auteurs, FERGUSON, FITTS, ECKERT, CADE, LUMB et SHULDERS, donnent des pourcentages allant de 30 à 50 % quant à la fréquence des métastases surrénales des cancers du sein.

- Enfin, TUAILLON, DARGENT, BOURGEOIS et MAYER, dans le Bulletin de l'Association française pour l'Étude du Cancer de 1963, recherchent un envahissement métastatique des surrénales prélevées chirurgicalement chez 155 malades atteintes d'un épithélioma mammaire. Sur ces 155 cancéreuses, 47 présentent un envahissement métastatique des surrénales :

- . bilatéral dans 22 cas ;
- . uniquement à droite dans 12 cas ;
- . uniquement à gauche dans 13 cas.

Au total, les surrénales sont envahies dans une proportion de 30,4 % des cas.

- Nous pouvons donc conclure, et les tableaux

suivants le confirment, que :

. les métastases surrénaliennes des cancers du sein sont relativement fréquentes, observées dans une proportion située entre 30 et 50 % des cas (TABLEAU I).

. Cette proportion est sensiblement voisine pour les cancers du sein et les cancers broncho-pulmonaires (TABLEAU II).

. Dans la répartition des métastases du cancer du sein, les surrénales occupent une place non négligeable (TABLEAU III).

o o

T A B L E A U I

FREQUENCE COMPARATIVE DES METASTASES SURRENALIENNES DANS LE CANCER DU SEIN SELON LES AUTEURS

Nom des Auteurs	Nombre de cas de cancer du sein	Nombre de métastases surrenaliennes	Pourcentage
KITAIN, 1922	41	11	26,8
WARREN, WITHAM, 1933	162	50	31
SAPHIR, PARKER, 1941	43	19	41,2
WILLIS, 1948	45	9	20
HUGGIUS, DAO, 1953	56	14	25
FERGUSON, 1954	15	6	40
FITTS, 1955	46	20	43,5
ECKERT, 1956	178	61	33
CADE, 1957	25	13	50
LUMB, 1958	235	92	39
SHULDERS, 1961	45	23	51,1
TUAILLON,) DARGENT,) BOURGEOIS,) 1963 MAYER,) (CENTRE LEON BERARD)	155	47 22 (bilatérale) 12 (droite) 13 (gauche)	30,4

T A B L E A U I I

COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE

DES METASTASES SURRÉNALIENNES

DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES ET DES CANCERS DU SEIN

SÉRIES DE	CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES			CANCERS DU SEIN		
	Nombre de cas	Surré- nales	%	Nombre de cas	Surré- nales	%
ABRAMS, SPIRO et GOLDSTEIN	160	57	35,6	167	90	53,9
BULLOCH et HIRST	397	114	28,7	186	24	12,8
SAHAGIAN, EDWARDS et HOLLAND	283	119	42	178	61	34

T A B L E A U III

DISTRIBUTION OF METASTASES OF BREAST CANCER (Cas autopsiés)

(WARREN and WITHAM : STUDIES IN TUMORS METASTASIS, July 1933)

Surg., Gynec., Obstet., 57:81-85

TYPE DE CANCER	NOMBRE DE CAS	GLANDES SURRENALES	O S	FOIE	POUMONS	PERITOINE	PLEVRE	PEAU
ADENOCARCINOMA	63	19	30	38	36	5	24	24
CARCINOMA SIMPLEX	87	30	36	50	53	15	30	34
COLLOID CANCER	3	1	2	-	3	-	1	1
LYMPHOBLASTOMA	1	-	-	1	-	1	-	-
CARCINOMA NON STATED	5	1	1	-	1	-	1	2
EPIDERMOID CARCI- NOMA	2	-	-	-	1	-	-	-
SARCOMA UNDIFFERENTIATED	1	-	-	-	-	-	-	-

II.- MÉCANISME DE L'ATTEINTE SURRÉNALE.

= L'envahissement tumoral bilatéral est le mécanisme le plus souvent invoqué.

. Dans l'article d'ALPERS, paru en 1962 dans les Annales Internationales de Médecine, l'autopsie d'une femme atteinte d'un cancer du sein retrouve des métastases bilatérales des deux surrénales dont le cortex et la médullaire sont remplacés par un tissu tumoral gris blanchâtre débordant largement les capsules.

Histologiquement : métastase d'un cancer du sein ; il ne persistait pratiquement plus de cellules corticales normales. D'autre part, les vaisseaux étaient envahis de thrombi tumoraux.

. ROISIN, dans sa thèse sur les tumeurs du cortex surrénal, signale, dans les cas s'accompagnant d'une insuffisance de cette glande, un aspect histologique variable, mais le plus souvent anaplasique avec cependant en plus de larges zones de nécrose.

. GALLOWAY (1960) présente une observation de cancer du sein avec tableau clinique de maladie d'Addison : après surrénalectomie bilatérale, on confirme anatomiquement une métastase des surrénales dont 95 % est remplacé par un tissu grisâtre tumoral, le cortex restant étant jaune.

. WILLIS (1952), dans la Revue générale sur le cancer et à propos des tumeurs secondaires des surrénales, note deux modes de production de l'atteinte surrénalienne :

- invasion directe, non métastatique,
 - . par contiguïté,
 - . par voie lymphatique,
 - . par voie veineuse.

- embolies métastatiques d'origine artérielle.

L'atteinte est plus souvent médullaire que cortico-surrénale.

Sur 45 cas observés :

- . nettement médullaire : 22 cas
- . nettement corticale : 2 cas
seulement
- . à la fois médullaire et
discrets nodules corticaux : 7 cas
- . envahissement massif dont le
point de départ ne peut être
précisé : 14 cas

- L'auteur a, d'autre part, remarqué que, dans bien des cas, les métastases cortico-surréna-liennes occupaient le centre d'un adénome (3 cas de sa série dont 2 cas de métastase d'un cancer mammaire et 1 cas de métastase d'un cancer thyroïdien).

- Les métastases sont souvent multiples et bilatérales. Sur 45 cas :

- . multiples et bilatérales : 25 cas
- . multiples et unilatérales : 3 cas
- . solitaires : 17 cas

Quand l'atteinte est unilatérale; c'est la gauche qui est la plus fréquemment atteinte, ce qui semble dû à la plus grande taille de la surrénale gauche.

Le volume des métastases n'est habituellement pas très important :

. La plupart sont des nodules sphériques de quelques millimètres de diamètre.

. La plus grosse qui ait été observée pesait 120 grammes.

. Signalons un cas de cancer mammaire avec surrénale métastatique pesant 56 grammes.

- Dans la pathogénie des métastases cortico-surrénaliennes, WILLIS invoque trois procédés possibles :

1/- Perméation à partir des capillaires et remplacement des cellules nobles par des cellules cancéreuses.

2/- Embolie qui provoque une absence de vascularisation et une nécrose de la glande.

3/- Enorme envahissement médullaire entraînant une compression et un amincissement du cortex.

• A propos de l'envahissement cancéreux des surrénales, il faut cependant noter que, selon TUAILLON, DARGENT; BOURGEOIS et MAYER (1963), la voie sanguine admise par la majorité des auteurs ne semble pas être la voie utilisée le plus fréquemment.

Ces derniers, étudiant les voies d'arrivée des cellules néoplasiques, surtout au début de l'envahissement métastatique, sont particulièrement frappés par la fréquence avec laquelle les lymphatiques des adventices vasculaires et les lymphatiques des périnèvres sont oblitérés par les colonies néoplasiques. Ils pensent ainsi que les cellules néoplasiques arrivent à la surrénale tout autant par voie lymphatique que par voie sanguine.

III.- MALADIE D'ADDISON PAR MÉTASTASES SURRÉNALIENNES AU COURS DES DIFFÉRENTS CANCERS, MAIS SURTOUT DU CANCER DU SEIN.

= Si les métastases surrénaliennes sont fréquentes, comme nous l'avons vu, leur expression clinique est pratiquement toujours nulle. Ce sont presque toujours des découvertes anatomiques, voire histologiques.

= C'est ainsi que René ROISIN, dans sa thèse de 1951 sur les tumeurs du cortex surrénal, souligne le caractère exceptionnel des tumeurs cortico-surrénales entraînant une insuffisance surrénale.

Il cite une dizaine de cas de tumeurs du cortex surrénal déterminant une insuffisance de cette glande tantôt aiguë, tantôt chronique, et donnant un tableau de maladie d'Addison, parfois même précédé d'une période d'hyperfonctionnement.

L'élimination des stéroïdes urinaires était diminuée ou normale et, au point de vue histologique, les cellules étaient d'aspect variable, mais le plus souvent anaplasique avec de larges zones de nécrose.

= Mais c'est surtout dans la littérature étrangère que nous avons retrouvé le plus d'observations et de commentaires.

1/- Seul l'article de BUTTERLY, FISHMAN, SECKLER et STEINBERG, dans les Annales internationales de la Médecine de Novembre 1952, donne aux métastases cancéreuses frappant les surrénales, une expression clinique d'hypofonctionnement plus fréquente que ne l'acceptent tous les autres auteurs.

Selon BUTTERLY et collaborateurs, l'étiologie d'une maladie d'Addison est, certes, presque toujours la tuberculose ou une atrophie idiopathique, mais ils rapportent 3, et peut-être 4 cas, de maladie

d'Addison par métastases surrenaliennes, et ceci en deux ans ! Ils concluent que la maladie d'Addison serait plus fréquente qu'il n'est habituel de le dire, dans l'évolution des néoplasies métastatiques : sa symptomatologie étant souvent mise sur le compte de la profonde asthénie qui marque l'évolution terminale de ces affections. Ils insistent ainsi sur la nécessité d'une exploration biologique faite avant que la maladie cancéreuse ne soit trop avancée.

Les quatre observations rapportées sont les suivantes :

I- SUJET de 58 ANS, admis pour :

- faiblesse,
- anorexie, asthénie,
- amaigrissement de 20 kg en un an.

A l'examen :

- Masse inguinale droite dont la biopsie révélera qu'il s'agit d'une métastase d'un adénocarcinome.
- Température : 39°6.
- T.A. : 11/8.
- Pouls : 80.
- Aspect sale avec taches pigmentées sur la face, les mains, la poitrine, le dos. Aucune tache muqueuse.

Radio du thorax : masse hilare droite avec atélectasie. Pas de métastase osseuse.

Pendant l'hospitalisation :

- 1)- Accentuation de la mélanodermie et extension à la cavité buccale.
 - Grande fatigue.
 - T.A. : 8/6.
 - Diarrhée.
- 2)- Au point de vue biologique :
 - Cl : 85 meq/l
 - Na : 122,5 meq/l

K : 20,5 mg/l (normale entre 15 et 20)
Epreuve de Robinson positive
17 céto : 4,34 mg/24 h. (normale : 11 à 20)

Sous l'effet du traitement (DOCA + Sel), disparition des troubles ; mais un mois après l'hospitalisation, le malade sombre dans le coma et meurt.

L'autopsie confirme le diagnostic de maladie d'Addison par métastase surrénalienne d'un adénocarcinome broncho-pulmonaire : les deux surrénales étaient complètement remplacées par du tissu métastatique.

II- SUJET de 73 ANS, admis pour "refroidissement pulmonaire", sans passé pathologique ; mais depuis quatre mois :

- dyspnée avec orthopnée,
- expectoration muco-purulente,
- anorexie et nausées avec faiblesse progressive.

A l'examen : peau bronzée, plusieurs plaques noirâtres à la face et aux extrémités des membres, ainsi que des plaques muqueuses dans la cavité buccale.

T.A. : 10/6.

Aucune masse palpable.

Cl : 99 meq/l.

17 céto : 8,5 mg

Epreuve de Robinson positive.

D'autre part, on note une symptomatologie pulmonaire.

- Cliniquement : syndrome en foyer de la base droite.
- Radio : atélectasie du lobe supérieur droit.
- Bronchoscopie : masse tumorale de la bronche droite.

Le malade est mort après deux mois d'hospitalisation.

Autopsie : cancer broncho-pulmonaire avec métastases des deux glandes surrénales qui sont totalement remplacées par du tissu tumoral.

III- SUJET de 47 ANS, admis pour :

- dyspnée,
- fatigue,
- anorexie,
- douleurs abdominales.

A l'examen : mélanodermie généralisée avec taches buccales brunes.

T.A. : 10/7.

Déshydratation apparente.

Cl : 83 meq/l.

Na : 116 meq/l.

K : 6,2 meq/l

17 céto : 5,0 mg/24 h.

Epreuve de Robinson positive.

Tableau de maladie d'Addison également évident et motivant l'hospitalisation. On découvrait alors un épithélioma broncho-pulmonaire.

Mort ; pas de compte rendu anatomique.

IV- Le 4me CAS peut être rapproché des précédents.

Il s'agissait d'un malade atteint de cancer gastrique (vérifié à l'autopsie), cancer qui s'accompagnait d'un tableau clinique de maladie d'Addison.

Décès avant bilan.

Autopsie : atteinte macroscopique des deux surrénales. Histologie : flots sains + foyers métastatiques.

Après avoir rapporté ces quatre observations, les auteurs ne retrouvent dans la littérature qu'un nombre très restreint de cas analogues : les métastases surrénaliennes à expression clinique sont extrêmement rares.

Thomas ADDISON lui-même a souligné l'extrême rareté de la maladie qui porte son nom lorsqu'elle est liée à une métastase cancéreuse surrénalienne. Dans ses écrits (cités par BUTTERLY), on ne retrouve que 4 cas, dont un seul peut être affirmé avec certitude : il s'agit d'une maladie d'Addison par métastase bilatérale surrénalienne d'un cancer du sein chez une femme de 60 ans.

GUTTMAN, entre 1900 et 1929, ne retrouve, sur 566 cas de maladie d'Addison, que 3 cas en rapport avec des métastases surrénaliennes.

WILLIS, sur 500 autopsies de cancer, trouve des métastases surrénaliennes dans 9 % des cas ; cependant, aucun cas de maladie d'Addison.

POYNTON, en 1933, présente 2 cas de maladie d'Addison, secondaire à des métastases d'épithélioma pulmonaire.

A l'autopsie :

1 cas avec métastases bilatérales,

1 cas où l'une des deux glandes seulement est envahie.

AGUILAR et BANCALARI, en 1940 : 1 cas, secondaire à une destruction surrénalienne par métastase d'un épithélioma pulmonaire.

MADHEIM, en 1941 : 1 cas, secondaire à un épithélioma gastrique.

STRANG, en 1942, rapporte un cas de maladie d'Addison longtemps considérée comme primitive. Au cours d'hospitalisations successives, découverte de lésions pulmonaires. Compte rendu anatomique : épithélioma bronchique avec métastases bilatérales

des surrénales dont l'extension n'est pas décrite.

ROWNTREE et SNELL, sur 70 cas de métastases surrénaliennes uni ou bilatérales, n'en rapportent aucun avec maladie d'Addison.

Sur leurs 354 cas de cancers, SAHAGIAN EDWARDS et HOLLAND en retrouvèrent seulement 4 qui s'accompagnaient d'une maladie d'Addison.

Ainsi, on peut, devant ces documents, noter l'extrême rareté de la maladie d'Addison par métastases surrénaliennes ; dans la plupart des cas, il s'agit d'ailleurs de cancer broncho-pulmonaire et non de cancer du sein.

Enfin et surtout, dans toutes ces observations, le diagnostic ne peut être accepté qu'avec beaucoup de réserve : très peu avaient des contrôles biologiques et d'ailleurs, lorsqu'ils existaient, ils étaient souvent indirects (dosage des électrolytes, par exemple).

2/- C'est la raison pour laquelle nous attacherons une particulière importance à deux articles :

- celui de GALLOWAY et PERLOFF ;
- celui de David ALPERS et ses collaborateurs, qui constitue, à notre sens, le meilleur retrouvé dans la littérature.

I- Dans l'American Journal Medicine de 1960, John GALLOWAY et William PERLOFF rapportent l'observation suivante :

- Une femme de 56 ans est admise, en Août 1956, pour cancer du sein.

Ce dernier est traité par une mamectomie suivie de radiothérapie, puis cobaltothérapie. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un cancer du

sein à forme inflammatoire.

La T.A. est alors 14/8.

Le poids : 77 kg.

- La malade est revue en Janvier 1958.

- T.A. : 10/6,5.

- Poids : 73 kg.

- Pigmentation gris brunâtre avec plaques plus sombres, surtout au niveau des mains et des poignets.

- Asthénie importante.

Pas de dosages hormonaux.

- Une semaine plus tard, est pratiquée une sur-rénalectomie bilatérale :

. Les glandes surrénales ont doublé de volume.

. Leur poids est le suivant :

la gauche : 19,7 mg

la droite : 14,6 mg.

. A peu près 95 % des glandes est remplacé par un tissu grisâtre tumoral. Le cortex restant est jaune.

- Un traitement par la cortisone a entraîné une amélioration certaine ; notamment, la T.A. est remontée de 11/7 à 13/8.

- Cependant, la malade est décédée le 28 Août 1958.

- Malgré l'absence de données biologiques, la clinique permettait de conclure à une maladie d'Addison et la surrénalectomie bilatérale a montré qu'il existait des métastases au niveau des deux surrénales.

II- Dans les Annales Internationales de Médecine, en 1962, David ALPERS, ENGELMAN et FOLEY nous fournissent l'observation la plus complète :

- Il s'agit d'une femme de 80 ans, hospitalisée le 11 Octobre 1960.

- Elle a été opérée :

- . d'une hystérectomie avec ablation des annexes en 1932,
- . d'une mammectomie pour cancer du sein gauche en 1951.

- Dans les années qui suivent cette dernière intervention, la malade va bien, son état général est bon.

- Mais, en 1958, on découvre une hypertension artérielle à 20, traitée par résérpine et régime désodé.

- Six mois plus tard, apparaissent :

- . nausées,
- . anorexie,
- . amaigrissement.

- Et, en quelques mois, la tension artérielle devient normale et le reste après arrêt de la résérpine. Une asthénie progressive s'installe, et bientôt la malade vomit une ou deux fois tous les jours.

- A l'examen, on note :

. une femme qui paraît plus jeune que son âge normal ;

- . une T.A. : 10/6 en décubitus,
8,5/5,5 assise,
6/4 en station debout.

. le pouls est régulier, à 84.

. déshydratation modérée.

. enfin, la peau est pigmentée au niveau des cicatrices opératoires et l'on retrouve des taches brunâtres entourées d'un liseré rouge dans la cavité buccale.

. l'examen de la région mammaire gauche et du creux axillaire correspondant ne montre pas de récive ; par contre, il existe 1 ou 2 ganglions dans le creux axillaire droit.

. le foie débordé les côtes de 3 centimètres, mais le reste de l'examen clinique est normal.

- Examens complémentaires :

- . Hématocrite : 34 %.
- . Numération et formule sanguine :
 - 4.000 leucocytes : 73 % polynucléaires
 - 17 % lymphocytes
 - 10 % monocytes
- . Ca 92, P37
- . ECG : allongement de QT
bas voltage
modification de ST et T non spéci-

fique.

- . Transit baryté)
Rectosigmoidoscopie) normaux.
- . Au culot urinaire : traces d'albumine.

- Enfin :

. La radio du squelette montrait des métastases osseuses au niveau de :

- . la 3e côte,
- . la 2e vertèbre lombaire,
- . l'os pariétal.

. La biopsie des ganglions du creux axillaire droit prouvait qu'il s'agissait de métastases ganglionnaires.

. Les dosages biologiques spécifiques confirmaient l'insuffisance surrénalienne, qu'il s'agisse de l'étude des électrolytes ou de celle des stéroïdes urinaires des 24 heures, avant et après test à 1'ACTH.

. Réaction de Porter-Silber, méthode de Liddle, C.C. Richard, J.E. Peterson, valeurs normales : 2 à 7 mg/24 h.

. Réaction de Zimmermann, méthode de Hancurger, valeurs normales pour une femme de 70 ans : 1 à 7 mg/24 h.

. Enfin, le sodium urinaire était à 115 mg/l. : ce chiffre montrant la perte sodée urinaire anormalement élevée.

	Volume urinaire total	17 OH mg/24 h.	17 Cétos mg/24 h.
Contrôle	982	3,4	2,4
Contrôle	1.040	1,0	1,4
ACTH N° 1	1.010	1,2	2,8
ACTH N° 3	980	2,1	0,6
ACTH N° 4	760	2,1	0,7

Electrolytes	meq/l
Na	124
Cl	83
K	5,3
Bicarbonates	25

IONOGRAMME SANGUIN

- En quelques jours, d'ailleurs, le sodium sanguin retrouvait une valeur normale sous l'effet de 12 g de sel par jour.

- Malgré tous les efforts thérapeutiques, la malade est morte le 57^{me} jour de son hospitalisation,

dans un tableau associant hallucinations, confusion mentale et déshydratation extrême.

- A l'autopsie :

- . Le poids total des surrénales est de 50 grammes.
- . Corticales et médullaires sont remplacées par un tissu gris blanchâtre débordant largement les capsules.
- . Histologiquement : adénocarcinome avec réaction importante du stroma environnant. L'aspect était celui d'une métastase du cancer du sein. Il ne persistait pratiquement plus de cellules corticales normales. La plupart des vaisseaux étaient envahis de thrombi tumoraux.
- . D'autre part, l'autopsie permettait de retrouver d'autres métastases : lymphatiques, médiastinales et péri-aortiques, péritonéale, vertébrale. L'hypophyse était strictement normale.

= Aussi bien GALLOWAY qu'ALPERS vont conclure à l'originalité de leur observation respective.

= Ils ne font que reprendre une opinion admise par tous les auteurs, en soulignant le contraste entre la fréquence des métastases surrénaliennes du cancer du sein qui atteint des chiffres situés entre 30 et 50 pour 100 des cas et le caractère exceptionnel de manifestations cliniques d'hypofonctionnement surrénalien.

= Mais, se demandant pourquoi la maladie d'Addison ne se développe pas plus souvent quand il existe des métastases surrénaliennes, ils donnent, parmi les explications possibles, une importance toute particulière au degré d'envahissement des surrénales : il semblerait insuffisant, dans la plupart des cas, pour donner lieu à une maladie d'Addison, car le cancer du sein est bien souvent mortel avant qu'une proportion suffisamment importante de cortex surrénalien

ne soit atteinte par le processus métastatique.

Sans pouvoir l'affirmer avec certitude, retenons qu'à l'appui de cette hypothèse WELLS signale, en 1930, que, dans plus de 90 % des maladies d'Addison, les glandes surrénales sont détruites en totalité ; GUTTMAN, la même année, affirme qu'une infime partie du cortex restant intacte suffit à assurer une fonction surrénalienne normale.

CONCLUSION

Nous présentons l'observation d'une femme de 43 ans, atteinte d'un cancer du sein et chez laquelle est apparue une maladie d'Addison au cours du développement de métastases extensives au squelette, puis secondairement à d'autres organes.

Le cancer du sein, stable pendant une durée de 4 ans $\frac{1}{2}$ sous l'effet d'un traitement associant radiothérapie locale, castration et chimiothérapie par cures intermittentes d'Endoxan, a ensuite donné lieu à un processus de généralisation cancéreuse.

Au cours de cette extension néoplasique, sont apparues des métastases osseuses multiples, une carcinose miliaire pulmonaire, une masse tumorale au niveau du sein opposé, enfin et surtout une maladie d'Addison.

Les arguments permettant d'établir avec certitude le diagnostic de cancer du sein métastatique et d'insuffisance surrénale sont exposés :

- L'existence d'un cancer du sein métastatique ne souffre aucun doute. Si l'examen anatomo-pathologique n'a pas été pratiqué, la malade refusant tout acte chirurgical, la survenue, chez cette femme de la quarantaine, d'une rétraction indolore du mamelon, bientôt accompagnée d'adénopathies satellites, est suffisamment évocatrice. L'évolution apporte une preuve supplémentaire ; après radiothérapie, la tumeur mammaire devient ulcérée, dure et saignante ; plus tard, sans changer localement, elle donne lieu à des douleurs

osseuses qui correspondent radiologiquement soit à des manifestations destructives à type de lyse osseuse, soit à des condensations sous forme de vertèbre ivoire, tous ces aspects traduisent des métastases osseuses.

- L'insuffisance surrénale n'est pas moins certaine. Tous les signes cliniques sont réunis pour en affirmer l'existence. Les critères biologiques viennent confirmer le diagnostic en montrant les perturbations caractéristiques de l'ionogramme, ainsi que l'effondrement des stéroïdes urinaires dans les urines des 24 heures aussi bien avant qu'après test de Thorn, ce qui permet de localiser la maladie aux glandes surrénales elles-mêmes sans intervention hypophysaire : on en trouve confirmation, d'autre part, dans le caractère strictement normal des radios de la selle turcique, de l'examen ophtalmologique, enfin des différents tests explorant les autres glandes endocrines.

Une discussion est ouverte sur les relations de causalité pouvant unir le cancer du sein et l'insuffisance surrénale, chez notre malade.

Certes, l'examen anatomo-pathologique des glandes surrénales n'a pas pu être effectué dans le cas présenté et nous n'avons pas pu obtenir la preuve lésionnelle permettant d'affirmer un envahissement métastatique secondaire des deux surrénales :

- Les moyens d'investigation paraclinique (rétroperitoneographie et artériographie rénale) ont été jugés dangereux, chez cette malade, et d'intérêt purement théorique.

- La surrénalectomie, outre le risque opératoire, n'offrait aucun intérêt thérapeutique, puisque les surrénales n'étaient plus fonctionnelles.

Divers arguments plaident cependant en faveur de l'envahissement métastatique des deux surrénales :

- Sans revenir sur le caractère isolé de l'insuffisance surrénale, permettant d'éliminer toute participation hypophysaire et localisant avec certitude la maladie aux glandes surrénales elles-mêmes, insistons sur deux arguments de la plus haute valeur:

. l'un par sa négativité : l'absence de toute tuberculose dans les antécédents de la malade et lors de l'exploration des différents organes, en particulier des poumons, susceptibles d'être intéressés par un processus tuberculeux.

. l'autre par sa logique : l'apparition de cette maladie d'Addison au cours de la phase de généralisation cancéreuse, parallèlement au développement de métastases multiples.

- Enfin, d'autres arguments nous sont fournis par l'analyse de la littérature qui nous confirme la grande fréquence des métastases surrénaliennes au cours des différents cancers, et en particulier du cancer du sein où elle atteint une valeur située entre 30 et 50 pour 100 des cas. On y retrouve surtout la possibilité de maladie d'Addison par destruction globale des deux glandes surrénales. Plusieurs observations de métastases surrénaliennes de cancer du sein, ayant une expression addisonnienne comportant des preuves lésionnelles, sont relatées et nous sommes frappé par l'analogie certaine qui existe avec le cas de notre malade.

- Finalement, le lien de causalité nous semble devoir être retenu ; nous avons traité la maladie d'Addison, faisant disparaître ainsi tous les troubles cliniques, y compris la mélanodermie qui a notablement régressé.

Plusieurs poussées d'insuffisance surrénale aiguë ont été jugulées ou prévenues par une majoration des doses de corticoïdes dès la moindre agression, et la malade est morte, non pas de son insuffisance surrénalienne qui était bien équilibrée, mais

du fait de la diffusion du processus métastatique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine;

G. CORDIER

Le Président
de la thèse,

F. COSTE

B I B L I O G R A P H I E

- ABRAMS H.L., SPIRO R. and GOLDSTEIN - Metastases in carcinoma ; analysis of 1060 autopsied cases.- Cancer, 3 : 74, 1950.
- ADDISON T.- Anemia disease of the suprarenal capsules. London M. Gaz., 48, 517, 1849.
- ADDISON T.- On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules.- S. Highley, London, 1855 ; Reprinted in Medicine Classics 2 : 244, 1937.
- AGUILAR, O.P., and BANCALASI, C.A.- Addison's disease due to metastatic cancer of the adrenals simulating grave tuberculosis.- Arch. Argent. de Fisiol. 16 : 321, 1940.
- ALPERS David H., ENGELMAN Karl and FOLEY David - Addison's disease secondary to carcinoma of the breast.- Ann. International Med. 1962, 57, 464-468.
- BAYLISS R.I.S., STEINBECK A.W.- Adrenal response to corticotrophin.- Brit. Med. J. 1, 486, 1954.
- BULLOCK, W.K. and HIRST, A.E.- Metastatic carcinoma of the adrenal.- Am. J. Med. Sc. 226 : 521, 1953.

- BURKE E.M.- Tumors of the adrenals.- A.M.J. Cancer,
20 : 338, 1924.
- BUTTERLY, L. FISHMAN, S. SECKLER and Herman STEINBERG-
Addison's disease secondary to metastatic
carcinoma of the adrenal glands.- Annals of
International Med. 37 : 5, 930, 1952.
- CLARK J.H. and ROWNTREE L.G.- Studies on the adrenal
glands in health and disease ; diseases of
adrenal glands as revealed in 25,000 autopsies.- Endocrinology 18 : 256, 1934.
- DUFFIN J.D.- Cortical necroses of the adrenal glands
associated with Addison's disease.- Arch.
Path. 35 : 649, 1943.
- GALLOWAY J.A., PERLOFF W.H.- Addison's disease secondary
to adrenocortical destruction by metastatic carcinoma of the breast.- Amer. J.
Med. 28 : 156, 1960.
- GLOMSETT D.A.- The incidence of metastasis of malignant
tumors to the adrenal.- Amer. J. Cancer 32 : 57, 1936.
- GUTTMAN P.H.- Addison's disease : a statistical analysis of 566 cases and a study of the pathology.- Arch. Path. 10 : 742, 895, 1930.
- LANNRUBERTO M., MASONI P.- Arch. Obstetric Gyneco.
64 : 752, 1959.
- MADHEIM H.- Rare organ carcinomas in patients with
gastric carcinoma ; case of Addison's disease due to adrenal metastases.- Frankfurt. Ztschr.
F., Path., 55, 447, 1941.

- POYNTON F.J., WRIGHT G.P., LAURENT - Clinical symptoms of Addison's disease occurring in the course of pulmonary carcinoma.- Lancet, 1 : 740, 1933.
- ROBINSON F.S., POWER M.H. and KEPLER E.J.- To new procedures to assist in the recognition and exclusion of Addison's disease. A preliminary report, Proc. Staff, Meet., Mayo Clin., 16 : 577, 1941.
- ROISIN René - Contribution à l'étude des tumeurs du cortex surrénal chez l'adulte.- Thèse 1951.
- ROWNTREE L.G. and SNELL - A clinical study of Addison's disease 1931.- W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- SAHAGIAN Edwards, A., HOLLAND J.F.- Metastatic carcinoma to the adrenal glands with cortical hypofunction.- Cancer, 7 : 1242, 1954.
- SOFFER L.J.- Diseases of the adrenals. 1946, Lea and Febiger, Philadelphia.
- SOSKIN S.Z.- Addison's disease.- Medicine, 28 : 371, 1949.
- STRANG C.- Addison's disease due to metastases from bronchogenic carcinoma.- Newcastle M.J. 21: 126, 1942.
- SAPHIR et PARKER - Metastasis of primary carcinoma of the breast.- Arch. Surg. 42 : 1003, 1941.
- THORN G.W., JENKINS D., LAIDLAW J.C.- Adrenal response to stress in man, in recent progress in Hormone Research.- Vol. VIII, Academic

Press, New-York, 1953, p. 171. . .

TUAILLON, DARCENT, BOURGEOIS, MAYER - Métastases sur-
réналиennes dans le cancer du sein.- Travail
du Centre Léon Bérard - Bulletin de l'Asso-
ciation française pour l'Etude du Cancer,
T. 50, n° 1, p. 139, 1963.

WALLACH J.B. and SCHARFMAN W.B.- Addison's disease
due to metastatic bronchogenic carcinoma.-
J.A.M.A. 148 : 729, 1952.

WELLS H.G. - Addison's disease with selective des-
truction of the suprarenal cortex.- Arch.
Path. 10 : 499, 1930.

WILLIS R.A.- Pathology of tumors, p. 178, St-Louis,
1948, C.V. Mosby.

WILLIS R.A.- The spread of tumors in the human body.
2^d ed. ; The C.V. Mosby Company, St-Louis,
1952.
